



Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. О. Варинський

## Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо) ацетатних кислот

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** синтез, S-заміщені  
1,2,4-тріазолів.

Доволі поширеними є нині препарати із групи похідних 1,2,4-тріазолу. Відомо, що наявність у молекулі залишку морфоліну істотно впливає на спектр і виразність фармакологічних ефектів. З метою створення нових біологічно активних речовин у ряду тіопохідних 1,2,4-тріазолу запропоновано препаративні методи синтезу 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот, структура яких підтверджена методами <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементним аналізом. Здійснили фрагментацію молекули 2-((4-етил-5-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти й ідентифікували уламкові йони. Це свідчить про можливість застосування цих сполук у наступних біологічних дослідженнях.

### Синтез и физико-химические свойства 2-((4-R-3-(морфолинометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)тио)уксусных кислот

Р. А. Щербина, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш, Б. А. Варинский

На сегодня широко распространенными являются препараты из группы производных 1,2,4-триазола. Известно, что наличие в молекуле остатка морфолина существенно влияет на спектр и выраженность фармакологических эффектов. С целью создания новых биологически активных веществ в ряду тиопроизводных 1,2,4-триазола предложены препаративные методы синтеза 2-((4-R-3-(морфолинометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)тио)уксусных кислот, структура которых подтверждена методами <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементарным анализом. Проведена фрагментация молекулы 2-((4-этил-5-(морфолинометил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусной кислоты и идентифицированы осколочные ионы. Это свидетельствует о возможности применения данных веществ в последующих биологических исследованиях.

**Ключевые слова:** синтез, S-замещенные 1,2,4-триазола.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2014. – № 3 (16). – С. 18–21

### Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinomethyl)-4Н-1,2,4-triazole-5yl)thio)acetic acid

R. O. Shcherbyna, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh, B. O. Varynskyi

**Aim.** There is a wide range of drugs, which are derivatives of 1,2,4-triazole in modern medicine. It is known that the presence of morpholine residue in molecule significantly affects the range and severity of pharmacological effects. Preparative methods of synthesis of 2-((4-R-3-(morpholinomethyl)-4Н-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetic acids has been proposed in order to create new biologically active compounds among 1,2,4-triazoles.

**Methods and results.** The structure of synthesized compounds is confirmed by <sup>1</sup>H NMR-spectroscopy, chromatography-mass spectrometry and elemental analysis. A fragmentation of 2-((4-ethyl-3-(morpholinomethyl)-4Н-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetic acid has been carried out and fragment ions have been identified.

**Conclusion.** This indicates the possibility of using these substances for further biological studies.

**Key words:** Synthesis, Derivatives, 1,2,4-triazoles.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 18–21**

Перед медичною та фармацевтичною галузями поставлене актуальне завдання зі створення й удосконалення оригінальних вітчизняних лікарських засобів. Хімія гетероциклічних систем привертає значний інтерес науковців усього світу через ряд цінних властивостей цього класу сполук, які дають змогу застосовувати їх із різними цілями. Окремо необхідно відзначити тіопохідні 1,2,4-тріазолу. Багато дослідників [1,2,7] звертають увагу на вивчення цих структур у зв'язку з їхньою незначною токсичністю і вираженою фармакологічною дією. У роботах вітчизняних учених [5,6] наголошується, що морфолінієві солі 2-((4-R-5-R<sub>1</sub>-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот є фармакологічно активними структурами. Отже, введення залишку морфоліну в ядро 1,2,4-тріазолу повинно призвести до появи сполук із високою біологічною дією.

### Мета роботи

Синтезувати і встановити фізико-хімічні параметри 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.

### Матеріали і методи дослідження

Фізико-хімічні властивості сполук дослідили методами, що наведені у Державній фармакопеї України. Температуру плавлення визначили на автоматичному приладі OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (виробництво США). Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). <sup>1</sup>H ЯМР-спектри сполук записали за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), розчинник – DMSO-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS); розшиф-

рували за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)) [3,4].

### Результати та їх обговорення

Як вихідну речовину використали морфолін (tetrahydro-1,4-isoxazine, CAS # 110-91-8) (I). Ізопропіл 2-морфоліноацетат (III) синтезували алкілюванням сполуки I ізопропіл 2-хлорацетатом (II) за наявності калій гідрогенкарбонату в спиртовому середовищі. 2-морфоліноацетогідрозид (IV) отримали кип'ятінням сполуки III із гідразин гідратом у середовищі і-пропанолу. Синтез *N*-*R*-2-(2-морфоліноацетил)гідразинокарботіоамідів (Va,b,c) здійснили взаємодією гідрозиду (IV) із відповідними ізотіоціанатами (метилізотіоціанат, етилізотіоціанат, фенілзотіоціанат), а 2-(2-морфоліноацетил)гідразинокарботіоамід (Vd) – надлишком калій тіоціанату і хлоридної кислоти. Циклізацію сполук (Va,b,c,d) виконали в лужному середовищі, виділення тіолів (VIa,b,c,d) – додаванням хлоридної або ацетатної кислот (схема 1).

Синтез 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот (VIIa,b,c,d) здійснили за допомогою відомих методів [1,5]. Так, реакцію алкілювання тіолів (VIa,b,c,d) 2-хлорацетатною кислотою провели в середовищі і-пропанолу з додаванням еквівалентної кількості калій гідроксиду при нагріванні (схема 2).

### Експериментальна частина

**Ізопропіл 2-морфоліноацетат (III).** До 0,1 моль морфоліну (I) у 30 мл і-пропанолу додають 0,1 моль калій гідрогенкарбонату та 0,1 моль ізопропіл 2-хлорацетату (II). Суміш нагрівають на водяному огрівнику до рН=7 протягом 3 годин, охолоджують, відфільтровують і випаровують розчинник. Синтезована сполука – помаранчева олія.

**2-Морфоліноацетогідрозид (IV).** До 0,1 моль сполуки (III) додають 30 мл і-пропанолу та 11 мл гідразин гідрату. Суміш нагрівають на водяному огрівнику протягом 3 годин, охолоджують, відфільтровують і випаровують розчинник. Синтезована сполука – біла кристалічна речовина. Для аналізу сполуку перекристалізують із *n*-бутанолу.

***N*-*R*-2-(2-морфоліноацетил)гідразинокарботіоаміди (Va,b,c).** До розчину 0,1 моль гідрозиду (IV) у 50 мл і-пропанолу додають 0,1 моль метилізотіоціанату (етилізотіоціанату, фенілзотіоціанату), суміш залишають на 24 години, осад відфільтровують. Синтезовані сполуки – білі кристалічні речовини, які для аналізу перекристалізують із *n*-бутанолу (Va,c) і води (Vb).

**2-(2-Морфоліноацетил)гідразинокарботіоамід (Vd).** До розчину 0,2 моль калій тіоціанату в 30 мл води додають 0,1 моль 2-морфоліноацетогідрозиду (IV). Нагрівають до кипіння на водяному огрівнику, після чого порціями додають 0,2 моль кислоти хлоридної та продовжують нагрівати протягом 4 годин. Охолоджують, осад відфільтровують. Синтезована сполука – біла кристалічна речовина. Для аналізу сполуку перекристалізують із води.

Схема 1

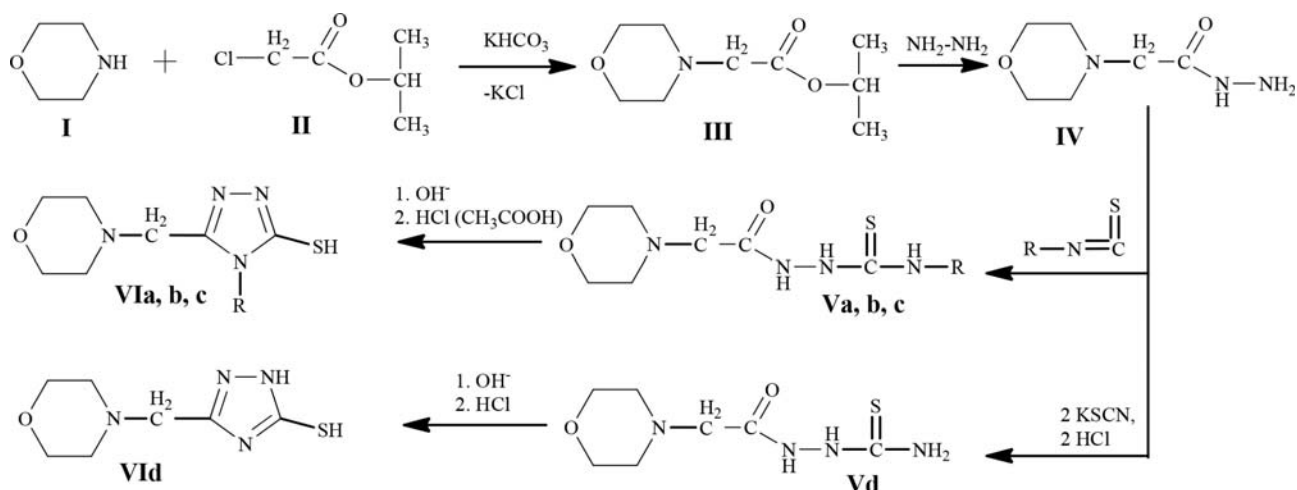
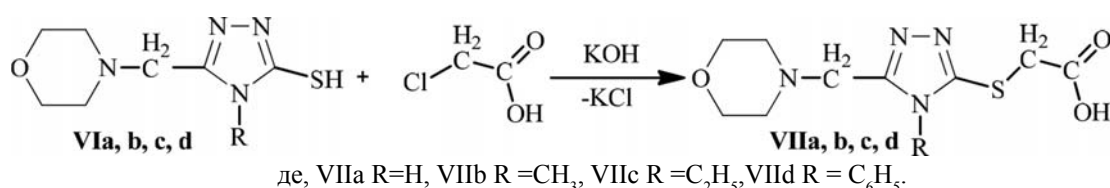


Схема 2



4-*R*-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу (VIa,b,c,d). До 0,1 моль сполук (Va,b,c,d) додають 0,2 моль калій гідроксиду в 30 мл води. Розчин нагрівають на водяному огрівнику протягом 3 годин, охолоджують, відфільтровують, фільтрат нейтралізують хлоридною (Va, d) або ацетатною (Vb, c) кислотами до pH=7. Осад відфільтровують і промивають водою. Синтезовані сполуки – білі кристалічні речовини, які для аналізу перекристалізують із метанолу (VIId), і-пропанолу (VIb) та н-бутанолу (Va,c).

2-((4-*R*-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатні кислоти (VIIa, b, c, d). До розчину 0,1 моль КОН у 30 мл і-пропанолу додають 0,1 моль відповідно

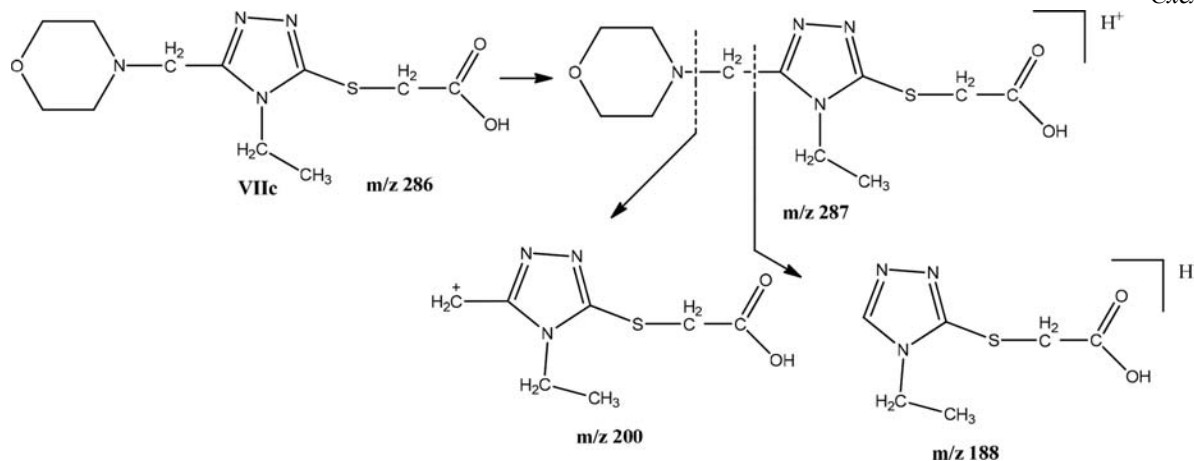
го 4-*R*-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу (VIa, b, c, d) і 0,1 моль 2-хлорацетатної кислоти. Розчин кип'ятять до кислого середовища (4 години), відфільтровують і випаровують. Синтезовані сполуки – білі кристалічні речовини, які для аналізу перекристалізують з етанолу (VIId) і н-бутанолу (Va, b, c).

Протягом хромато-мас-спектрометричних досліджень сполуки VIIc встановили, що фрагментація молекули перебігає за метиленою групою, і спочатку відбувається протонування молекули кислоти, надалі – фрагментація на частки з атомними масами 188 та 200, структура яких наведена на схемі 3.

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи синтезованих сполук

Сполука	Т. пл., °C	Вихід, %	Брутто-формула	Вирахувано, знайдено, %				¹H ЯМР, δ м.ч.
				C	H	N	S	
IV	96–98	91	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	45,27 45,37	8,23 8,28	26,40 26,32	20,10 20,01	8.89 (s, 1H, -NH-), 4.23 (s, 2H, -NN <sub>2</sub> ), 3.53 (t, 4H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 2.88 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.39 (t, 4H, morpholine-CH <sub>2</sub> -)
Va	119–121	79	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	41,36 41,42	6,94 6,99	24,12 24,19	13,80 13,86	8.21 (s, 1H, -NH-), 3.67 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 2.35 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.74 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 2.43 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 1.99 (s, 1H, -NH-), 1.71 (s, 1H, -NH-)
Vb	173–175	84	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	43,88 43,95	7,37 7,41	22,74 22,81	13,02 13,10	8.11 (s, 1H, -NH-), 4.61 (q, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.71 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 3.31 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.45 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 1.93 (s, 1H, -NH-), 1.81 (s, 1H, -NH-), 1.41 (t, 3H, -CH <sub>3</sub> )
Vc	136–138	92	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	53,04 52,95	6,16 6,12	19,03 18,95	10,89 10,80	8.01 (s, 1H, -NH-), 7.51 (m, 5H, -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 4.11 (s, 1H, -NH-), 3.59 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 3.21 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.33 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 2.05 (s, 1H, -NH-)
Vd	195–197	85	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	38,52 38,61	6,46 6,41	25,67 25,71	14,69 14,73	8.69 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> -), 7.89 (s, 1H, -NH-), 3.79 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 3.39 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.44 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 2.16 (s, 1H, -NH-)
VIa	193–195	90	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS	44,84 44,93	6,59 6,62	26,15 26,19	14,96 15,06	3.56 (m, 4H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 3.19 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.01 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> )
VIb	145–147	93	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS	47,35 47,40	7,06 7,01	24,54 24,61	14,04 14,08	4.59 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.89 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 2.74 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.61 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 1.21 (t, 3H, -CH <sub>3</sub> )
VIc	181–183	89	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS	56,50 56,59	5,84 5,80	20,27 20,31	11,60 11,56	7.46 (m, 5H, -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 3.74 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 2.91 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.34 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -)
VIId	201–203	84	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	41,98 42,06	6,04 5,99	27,98 28,03	16,01 15,97	4.74 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.65 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 2.45 (t, 2H, morpholine-CH <sub>2</sub> -)
VIIa	206–208	84	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	41,85 41,92	5,46 5,43	21,69 21,73	12,41 12,39	11.12 (s, 1H, -COOH), 3.91 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.67 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.55 (m, 4H, morpholine-CH <sub>2</sub> -)
VIIb	111–113	92	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	44,10 44,13	5,92 5,96	20,57 20,61	11,77 11,73	11.20 (s, 1H, -COOH), 3.89 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 3.60 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.48 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.57 (m, 4H, morpholine-CH <sub>2</sub> -)
VIIc	101–103	91	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	46,14 46,10	6,34 6,28	19,57 19,61	11,20 11,23	10.99 (s, 1H, -COOH), 4.02 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.83 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.59 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.34 (m, 4H, morpholine-CH <sub>2</sub> -), 1.29 (t, 3H, -CH <sub>3</sub> )
VIIId	151–153	81	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	53,88 53,93	5,43 5,46	16,75 16,79	9,59 9,63	11.41 (s, 1H, -COOH), 7.50 (m, 5H, -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 3.98 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.41 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.20 (m, 4H, morpholine-CH <sub>2</sub> -)



Фрагментація 2-((4-етил-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (VIIc).

<sup>1</sup>Н ЯМР-спектри речовин свідчать про відповідність синтезованих сполук і формул (табл. 1).

### Висновки

Запропонували препаративні методи синтезу 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот, які можуть бути застосовані при хімічному моделюванні молекули нових біологічно активних сполук.

Будову синтезованих сполук встановили за допомогою комплексу сучасних методів дослідження: <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу.

### Список літератури

- Щербина Р.О. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 2-(4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / Р.О. Щербина. – Запоріжжя, 2014. – 231 с.
- Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / L. Popiolek, U. Kosikowska, L. Mazur et al. // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. – Issue 7. – P. 3134–3147.
- Сайдов Т.В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Т.В. Сайдов, О.В. Сverdlova. – Л.: Изд-во СПУ, 1995. – 236 с.
- Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
- Каплаушенко А.Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / А.Г. Каплаушенко. – Запоріжжя, 2012. – 387 с.
- Пат. 76334, Україна, МПК 2012.01 C07D 249/01, C07D 249/08, A61K36/00, A61K38/00, A61K31/00, A61K35/00. Застосування морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату або піперидинію 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату як нейротропних агентів / А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко та ін. – №u2012 09544; опубл. 25.12.12 // Бюл. 24.
- Suresh Kumar G.V. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents / G.V. Suresh Kumar, Y. Rajendra Prasad, S.M. Chandrashekar // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. – Issue 2. – P. 938–948.
- Shcherbyna, R. O. (2014). *Syntezy, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 2-(4N-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetaldehidu*. (Dis...kand. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties of derivatives of 2-(4H-1,2,4-triazoles-3-iltio) acetaldehyde Dr. farm. sci. diss.]. Zaporozhye. [in Ukrainian].
- Popiolek, L., Kosikowska, U., Mazur, L., Dobosz, M., & Malm, A. (2013). Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 22(7), 3134–3147. doi: 10.1007/s00044-012-0302-9.
- Sajdov, T., Sverdlova, O., & Bakhshiev, N. (1995). *Prakticheskoe rukovodstvo po molekulyarnoy spektroskopii [A Practical Guide to Molecular Spectroscopy]*. Saint Petersburg: Izd-vo Sankt-Peterburgskogo universiteta. [in Russian].
- Kazicyna, L., & Kupleckaya, N. (1979) *Primenenie UF-, IK-, YaMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in Organic Chemistry]*. Moscow: University of Moscow. [in Russian].
- Kaplaushenko, A. (2012). *Syntezy, budova i biolohichna aktyvnist pokhidnykh 4-mono- ta 4,5-dyzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tionu*. (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, structure and biological activity of 4-mono-and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazoles-3-thione. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporozhye. [in Ukrainian].
- Kaplaushenko, A., Parchenko, V., Scherbyna, R., Panasenکو, O., Knysh, Y., Belienichev, I., & Pavlov, S. (2012). Use of morpholinium 2-(5-(4-pyridyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate or piperidinium 2-(5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate as neurotropic agents. 76334. *Biul. 24*. [in Ukrainian].
- Kumar, S., Prasad, R., & Chandrashekar, S. (2013). Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents. *Medicinal Chemistry Research*, 22(2), 938–948. doi: 10.1007/s00044-012-0092-0.

### References

- Shcherbyna, R. O. (2014). *Syntezy, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 2-(4N-1,2,4-*

### Відомості про авторів:

Щербина Р.О., к. фарм. н., асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: rsherbina@mail.ru.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш Є. Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Варинський Б. О., к. фарм. н., доцент каф. фізико-хімії, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 02.06.2014 р.